

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

потребовалась 2 (5%) и 3 (7,5%) пациенткам из 1-й и 2-й групп соответственно.

Переносимость препарата оценена как отличная и хорошая у 26 (65%) пациенток, удовлетворительная — у 9 (22,5%) и плохая — у 5 (12,5%).

Оценка эффективности лечения врачом выявила улучшение состояния у 27 (67,5%) больных, удовлетворительный эффект — у 10 (25%), а отсутствие эффекта — у 3 (7,5%), у которых препарат был отменен на 3–4-й день терапии, что не позволило достичь его максимальной концентрации, а следовательно, получить и сохранить желаемый эффект.

Заключение. Таким образом, боль в спине и нарушение функциональной активности являются основными

клиническими проявлениями ОП, которые отягощают жизнь не только самого больного, но и его семьи. В связи с этим купирование или хотя бы уменьшение выраженности БС — одна из основных задач лечения. Следует помнить, что основой антиостеопоротической терапии является патогенетическое лечение, направленное на снижение потери костной массы. Однако для улучшения качества жизни больных необходимо помочь им быстрее справиться с болью. По этой причине правомочно назначать НПВП, среди которых препаратом выбора является мелоксикам (Мирлокс) — селективный НПВП, показавший хорошую эффективность и переносимость при 10-дневном курсе лечения у пожилых больных ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. McLean S.A., Majo R.F., Domeier R.M. The epidemiology of pain in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* 2002;6(4):402–5.
2. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином, 2003.
3. Клинические рекомендации. Остеопо-

- роз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. М.: Издатель Мокеев, 2000.
5. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С. Селектив-

- ные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. *Тер арх* 1998;5:8–14.
6. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века. *РМЖ* 2003;7:375–9.

Сравнительная эффективность препаратов Панавир® и Ацикловир в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией

О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Н.Е. Лопатина, А.К. Каптаева, Т.П. Федина, Е.Г. Сажина, Е.Л. Насонов, Г.Н. Чувиров*

НИИ ревматологии РАМН, *Научно-диагностический центр МедБиоСпектр, Москва

Цель исследования. Оценка эффективности противовирусной терапии у больных ревматоидным артритом (РА), осложненным герпетической инфекцией, получающих базисную терапию.

Материал и методы. В проспективное сравнительное исследование были включены 130 пациентов РА с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. Больные были разделены на 3 группы: 1-я группа получала дополнительно к базисной терапии Панавир®, 2-я — Ацикловир, 3-я — только базисную терапию. У 90 из 130 обследованных в 60% случаев выявлены высокие титры антивирусных антител IgG к цитомегаловирусу и в 48,8% — к вирусу Эпштейна—Барр. У 72 (80,0%) пациентов диагностирован синдром интерферонodefицита.

Результаты исследования. Показано, что включение виростатиков способствовало достижению более выраженного клинического эффекта, уменьшению числа рецидивов герпетической инфекции.

Заключение. Виростатическую терапию можно рекомендовать больным РА с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, герпесвирусы, Панавир®, Ацикловир.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова onegorova@yandex.ru

EFFICACY OF PANAVIR® AND ACYCLOVIR IN THE COMPLEX THERAPY OF HERPETIC INFECTION-COMPLICATED RHEUMATOID ARTHRITIS

O.N. Egorova, R.M. Balabanova, N.E. Lopatina, A.K. Kaptaeva, T.P. Fedina, E.G. Sazhina, E.L. Nasonov, G.N. Chuvirov*
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, *MedBioSpectr Research Diagnostic Center, Moscow

Objective: to evaluate the efficiency of antiviral therapy in patients with herpetic infection-complicated rheumatoid arthritis (RA) who receive the basic therapy.

Subjects and methods. One hundred and thirty patients with recurrent herpesvirus infection were enrolled in the prospective comparative study. The patients were divided into 3 groups: 1) in addition to the basic therapy, the patients received Panavir®; 2) those who took Acyclovir; and 3) those who had the basic therapy alone. In 90 of the 130 examinees, high titers of antiviral IgG antibodies to cytomegalovirus and Epstein—Barr virus were found in 60 and 48,8%, respectively. The interferon-deficiency syndrome was diagnosed in 72 (80,0%) patients.

Results. Virostatic therapy may be recommended for patients with RA concurrent with recurrent herpesvirus infection.

Key words: rheumatoid arthritis, herpesviruses, Panavir®, acyclovir.

В конце XX в. произошли существенные изменения в тактике лечения ревматоидного артрита (РА). Согласно рекомендациям EULAR агрессивную иммуносупрессивную терапию следует начинать как можно раньше после установления диагноза, что позволяет не только уменьшить иммунное воспаление, но и затормозить деструкцию в суставах и сохранить трудоспособность и качество жизни пациентов. Наряду с «золотым стандартом» базисной противовоспалительной терапии — метотрексатом — в лечении таких больных все шире используются биологические антицитокиновые моноклональные антитела, антитела к рецепторам иммунокомпетентных клеток и др. Однако применение новых эффективных иммуносупрессивных препаратов повышает риск развития коморбидных или обострения хронических инфекций, в том числе вирусных [1–3].

Имеются публикации об активации вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ) у больных РА, леченных метотрексатом [1, 4, 5]. Авторы полагают, что иммунодефицитное состояние (ИДС) может играть важную роль в развитии герпесвирусной инфекции [1, 4–9]. При использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мононуклеарах и сыворотке больных РА ЦМВ и ВЭБ обнаруживают в 56% случаев, ВПГ 6 — в 10% против 33 и 0% у здоровых. Эти данные свидетельствуют о предрасположенности больных РА к герпетической инфекции (ГИ) и ее реактивации [5, 10, 11].

Сохраняющиеся в течение всей жизни вируснейтрализующие антитела, хотя и препятствуют распространению заболевания, но не предупреждают его рецидивов [9, 12], особенно у больных с иммунодефицитом.

Клинические симптомы инфекции (протекавшей ранее латентно) на фоне ИДС могут быть тяжелыми, с генерализацией и развитием осложнений, которые нередко определяют течение и исход основного заболевания, создают угрозу для жизни пациента [9, 12, 13].

Лечение больных с ГИ направлено на снижение тяжести обострений, удлинение межрецидивного периода, предотвращение новых рецидивов, прекращение вирусывыделения и распространения инфекции. Эпизодическое применение одного виростатика не защищает от последующих рецидивов [13, 14]. В организме человека вирусы могут находиться в трех основных формах: внеклеточной, внутриклеточной и в составе иммунных комплексов, что во многом определяет их чувствительность к различным противовирусным препаратам [9, 12, 15].

Для лечения вирусной инфекции используют: химиопрепараты, действующие непосредственно на вирусы; иммуномодуляторы; симптоматические, а также патогенетические средства, используемые при интоксикации, обезвоживании, аллергических реакциях [9, 16, 17].

Одним из препаратов, оказывающих комбинированное действие на репродукцию вирусов, синтез нуклеиновых кислот и стадию выхода вирионов, является Панавир®.

Панавир® — противовирусный препарат, активной субстанцией которого является растительный биологически активный полисахарид, состоящий из глюкозы (38,5%), галактозы (14,5 %), рамнозы (9,0%), маннозы (2,5 %), ксилозы (1,5%), уроновых кислот (3,5%). Препарат широко используется в комплексной терапии вирусных инфекций [17].

Высокоэффективным виростатиком является Ацикловир, в основе противовирусного действия которого лежит способность блокировать синтез вирусной ДНК и защищать неинфицированные клетки [9, 12, 13–17].

Ревматические заболевания часто осложняются развитием или обострением хронической вирусной инфекции [15, 18, 19].

Однако эффект антивирусных препаратов у пациентов с РА и коморбидной вирусной инфекцией изучен недостаточно.

Нашей целью было изучение эффективности и переносимости виростатиков Панавира® и Ацикловира в комплексной терапии больных РА с сопутствующей ГИ.

Исследование одобрено Ученым советом и Этическим комитетом НИИ ревматологии РАМН.

Материал и методы. В исследование вошло 130 пациентов с РА, у которых в анамнезе были частые ОРЗ-подобные заболевания или клинические признаки ГИ. Все больные обследованы методом ИФА на наличие специфических антивирусных антител семейства *Herpesviridae*. У 90 из 130 обследованных в 60% случаев выявлен высокий уровень титров антител IgG, в 3 раза превышающий нормальный уровень антител к ЦМВ, и в 48,8% — к ВЭБ. При исследовании показателей интерферонового статуса у 72 (80,0%) больных отмечен синдром интерферондефицита: резкое снижение индуцированной продукции лейкоцитами α - и γ -интерферона — ИФН (γ 69 и 72 больных соответственно) на фоне умеренного повышения уровня сывороточного ИФН.

Все пациенты за 6 мес до и во время исследования принимали диклофенак в дозе 100–150 мг/сут, метотрексат (МТ) в дозе 7,5 мг еженедельно, 3/4 больных — метипред по 5–10 мг/сут. В период исследования введение глюкокортикоидов (ГК) внутрисуставно, внутримышечно или в виде пульс-терапии исключалось.

Критериями включения пациентов в исследование служили достоверность диагноза РА; возраст 16–70 лет; превышающие норму в 3 раза титры антител IgG и IgM представителей семейства *Herpesviridae*, свидетельствующие о напряженности антивирусного иммунитета; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Метод случайного распределения позволил сформировать 3 группы по 30 пациентов. Больные 1-й группы получили 2 курса терапии Панавиром® (0,004% раствор, 5 внутривенных инъекций по 5,0 мл с повторным введением препарата через 2 мес). Схема введения соответствовала рекомендациям по применению препарата [17]. Пациентам 2-й группы назначали Ацикловир по 1,0 г/сут *per os* в течение 7 дней ежемесячно. Больным 3-й группы (контроль) проводили лечение только базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) — МТ по 7,5 мг/нед в течение 6 мес. В случаях присоединения коморбидной вирусно-бактериальной инфекции МТ временно отменяли, после купирования клинических проявлений терапию возобновляли.

Лечение виростатиками проводили в течение 6 мес с последующим 6-месячным динамическим наблюдением.

По основным показателям группы были сопоставимы. Большую часть пациентов составляли женщины 31–69 лет с длительностью болезни от 1 года до 5 лет и умеренной активностью (II стадия) РА, серопозитивные по РФ с внесуставными проявлениями болезни (табл. 1).

Обследование пациентов осуществляли до лечения, через 1, 4 и 6 мес наблюдения.

Проводили клинико-иммунологическое исследование в соответствии с алгоритмом РА, серологическое обследование, определение показателей интерферонового статуса (сывороточный ИФН, α -ИФН и γ -ИФН).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Общая характеристика больных РА с коморбидной ГИ до начала противовирусной терапии ($n=90$; $M \pm m$)

Показатель	1-я ($n=30$)	Группа больных 2-я ($n=30$)	3-я ($n=30$)
Пол:			
м.	3	2	3
ж.	27	28	27
Возраст, годы	$39,4 \pm 9,7$	$41,6 \pm 10,1$	$40,8 \pm 9,9$
Длительность болезни, мес	$33,7 \pm 18,7$	$32,6 \pm 19,1$	$34,1 \pm 19,2$
Степень активности:			
1-я	4	3	3
2-я	17	19	19
3-я	9	8	8
Стадия РА:			
I	1	1	—
II	20	18	19
III	9	11	11
IV	—	—	—
Степень функциональной недостаточности:			
0-я	6	4	5
1-я	22	25	22
2-я	1	1	2
3-я	1	—	1
РФ +	30	30	30
Внесуставные проявления:			
ревматоидные узлы	—	1	1
полиневропатия	9	8	9
кожный васкулит	6	5	5
анемия	9	8	9
субфебрилитет	12	15	15
асептические некрозы костей	1	—	1
лимфаденопатия	16	16	17

Клиническую эффективность терапии оценивали по влиянию на течение РА (длительность утренней скованности, число воспаленных и болезненных суставов, активность по DAS), частоте рецидивов вирусной инфекции в течение года наблюдения, динамике уровня антивирусных антител к *Herpesviridae*, частоте и характеру нежелательных явлений, связанных с виростатиками [20]. Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6,0. Применяли методы описательной статистики, при сравнении групп — непараметрические методы: U-критерий Манна—Уитни, точный метод Фишера (двусторонний вариант); при сравнении повторных изменений — критерий Вилкоксона. Взаимосвязь признаков оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считались результаты при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования. Обследование через 1 мес лечения показало позитивное влияние виростатиков на клинические проявления РА у больных 1-й и 2-й групп (табл. 2), что выражалось в достоверном снижении выраженности боли ($p < 0,04$), длительности утренней скованности ($p < 0,02$), числа воспаленных ($p < 0,04$) и болезненных суставов (1-я группа — $p < 0,04$; 2-я — $p < 0,02$). По индексу Δ DAS 28 получен удовлетворительный эффект (Δ 1,7 и Δ 1,8 соответственно в 1-й и 2-й группах). За тот же период терапия МТ не способствовала значимой динамике показателей.

Второй курс терапии Панавиром® (1-я группа) и 4 курса лечения Ацикловиrom (2-я группа) способствовали дальнейшему улучшению состояния больных (см. табл. 2) — уменьшились выраженность боли ($p < 0,05$), длительность утренней скованности ($p < 0,02$), индекс Ричи ($p < 0,02$). Такой показатель, как Δ DAS 28, подтверждал удовлетворительный ответ на лечение и существенно отличался от показателя, зарегистрированного после 1-го месяца лечения. У больных 3-й группы в эти же сроки по Δ DAS 28 составил 1,5 при исходном значении 5,2. Клиническое улучшение сопровождалось снижением лабораторных показателей активности РА, СРБ, ЦИК у больных первых 2 групп (см. табл. 2).

Представляет интерес динамика титров РФ, который до лечения был выявлен у всех больных (1/320 — у 51; 1/160 — у 23 и 1/80 — у 16). После терапии Панавиром®: у 7 пациентов РФ не определялся, у 16 отмечено снижение его титров (1/160 — у 7 и 1/80 — у 9) и только у 7 этот показатель остался без изменения (1/320 — у 2; 1/160 — у 5). На фоне лечения Ацикловиrom РФ не определялся у 10 пациентов, был снижен — у 15 (1/320 — у 10; 1/60 — у 5) и остался без изменений — у 5. Динамика титров РФ на фоне лечения МТ была позитивной у 12 пациентов.

Уровень гемоглобина, тромбоцитов колебался в пределах нормы, как и содержание печеночных трансаминаз, что свидетельствует об отсутствии токсического действия Панавира® и Ацикловира на печень и кроветворные органы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей через 1 и 4 мес терапии ($n=90$; $M \pm m$)

Показатель	1-я ($n=30$)		Группа больных 2-я ($n=30$)		3-я ($n=30$)	
	до лечения	через 1/через 4 мес	до лечения	через 1/через 4 мес	до лечения	через 1/через 4 мес
Боль в покое по ВАШ, см	3,4 \pm 1,7	3,1 \pm 1,4**/1,9 \pm 0,5***	3,6 \pm 1,4	2,9 \pm 1,0**/1,0 \pm 0,6*	3,5 \pm 1,6	3,4 \pm 1,4/2,4 \pm 1,1
Боль в покое, баллы	1,6 \pm 1,0	1,0 \pm 0,9/0,5 \pm 0,3	1,5 \pm 1,0	0,9 \pm 0,9/0,5 \pm 0,4	1,7 \pm 1,02	1,5 \pm 1,0/0,9 \pm 0,9
Боль при движении по ВАШ, см	4,3 \pm 1,0	3,5 \pm 1,1/2,3 \pm 0,6***	4,5 \pm 1,1	3,0 \pm 1,2/2,0 \pm 0,7*	4,3 \pm 1,0	4,2 \pm 1,1/3,0 \pm 1,0
Боль при движении, баллы	2,2 \pm 0,7	1,6 \pm 0,6/1,0 \pm 0,7	2,4 \pm 0,6	1,0 \pm 0,4/0,8 \pm 0,4	2,5 \pm 0,9	2,3 \pm 0,8/1,6 \pm 0,6
Утренняя скованность, мин	89 \pm 42,1	47 \pm 30,9*/30,0 \pm 17,6*	85 \pm 39,8	42 \pm 32,9*/25 \pm 16,6*	76 \pm 39,7	74 \pm 37,4/39 \pm 25,2***
Число воспаленных суставов	14,4 \pm 5,4	8,7 \pm 30,9**/5,5 \pm 4,2***	15,3 \pm 6,1	9,1 \pm 3,7**/4,0 \pm 2,6***	14,9 \pm 6,0	13,6 \pm 4,3/7,6 \pm 2,7***
Число болезненных суставов	15,8 \pm 5,4	9,3 \pm 4,1**/6,8 \pm 2,7*	16,0 \pm 6,9	8,8 \pm 4,0*/6,5 \pm 2,0***	16,0 \pm 6,7	14,3 \pm 6,0/8,1 \pm 3,4
Индекс Ричи	20,3 \pm 9,39	12,6 \pm 7,6**/7,6 \pm 3,4*	22,3 \pm 10,7	14,3 \pm 7,6*/6,2 \pm 4,1*	21,6 \pm 9,4	20,1 \pm 8,6/13,2 \pm 5,2*
DAS 28	5,4 \pm 0,8	3,7 \pm 0,6/2,9 \pm 0,4	5,5 \pm 0,7	3,7 \pm 0,5/2,4 \pm 0,4	5,2 \pm 0,8	4,8 \pm 0,7/3,7 \pm 0,7
СОЭ, мм/ч	37,3 \pm 8,19	31,5 \pm 6,72/20,6 \pm 4,36*	38,1 \pm 9,02	31,8 \pm 6,81/20,2 \pm 6,74***	37,7 \pm 7,49	35,7 \pm 6,82/25,4 \pm 6,14
ЦИК, ед.	220 \pm 84,17	180 \pm 37,16/130 \pm 29,04	232 \pm 76,20	190 \pm 40,18/130 \pm 29,16	220 \pm 85,07	190 \pm 38,21/140 \pm 31,41

Примечание. * $p < 0,02$, ** $p < 0,04$, *** $p < 0,05$ (между 1-м и 2-м определением внутри группы).

Результаты, полученные через 6 мес, свидетельствуют о стабильном эффекте после 2-го курса терапии Панавиром®.

Лечение Панавиром® позволило улучшить в 2 раза и более показатели суставного статуса по сравнению с таковыми в группе больных, получавших только МТ. При сравнении лабораторных показателей у этой группы пациентов до начала исследования и через 6 мес статистически достоверно снизился уровень СОЭ ($p=0,01$), серомукоида ($p=0,02$), СРБ ($p=0,04$). Аналогичные результаты получены и у больных 2-й группы.

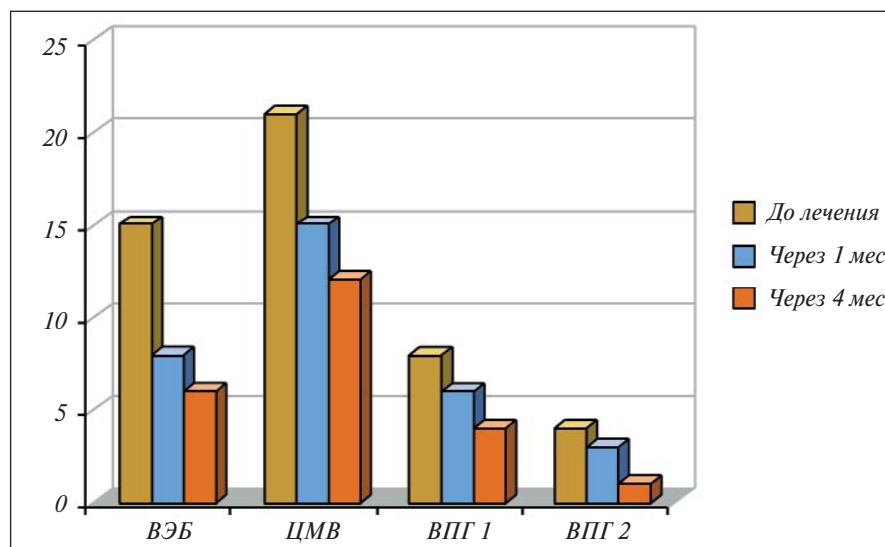
Таким образом, у больных 1-й и 2-й групп на фоне комплексного лечения с включением виростатиков Панавира® и Ацикловира уменьшилась выраженность суставного статуса. Однако более яркий позитивный результат по числу воспаленных и болезненных суставов, индексу Ричи отмечен в группе больных, получавших Ацикловир. Вовлечения в воспалительный процесс новых суставов у больных 1-й и 2-й групп не наблюдалось, тогда как у пациентов 3-й группы суставной статус мало отличался от исходного.

Через 1 мес лечения виростатиками у 48,2% больных зафиксировано исчезновение (16,6%) или снижение (31,6%) выработки антител IgM и/или IgG к герпесвирусам.

У больных, получающих Панавир®, отсутствие выработки IgM выявлено в 15 (50,0%) случаях и/или IgG — в 4

(26,6%), а снижение их уровня — в 11 (73,3%; см. рисунок). Через 4 мес препарат способствовал снижению титров антител к *Herpesviridae* у 14 (46,6%) больных, а у 7 (23,3%) пациентов не отмечено выработки антивирусных антител.

На фоне приема Ацикловира уровень антивирусных антител к ВЭБ и ЦМВ снизился через 1 мес лечения у 13 (43,3%) больных, причем у 5 (38,4%) из них не выявлена выработка IgM и/или IgG. К 4 мес терапии у 25 (83,3%) пациентов отмечена положительная серологическая динамика в отношении



Число больных РА с выявленными антителами IgM и/или IgG к *Herpesviridae* на фоне терапии Панавиром® ($n=30$). * $p < 0,02$ — через 1 мес (после 1-го курса лечения Панавиром®), ** $p < 0,01$ — через 4 мес (после 2-го курса терапии)

ЦМВ, ВЭБ и ВПГ 1: отсутствие выработки антивирусных антител — у 11 (44,0 %) и снижение уровня их титров — у 14 (56,0%).

У больных 3-й группы на фоне приема МТ в течение 1 мес существенных изменений при серологическом обследовании не выявлено. К 4-му месяцу наблюдения у 11 (36,6%) пациентов зафиксировано увеличение титров антител IgM и IgG к *Herpesviridae*, и у 6 (20 %) впервые выявлены антитела IgG к ВПГ 1, 2 (у 4) и ЦМВ (у 1), а также IgM к ВПГ 2 (у 1).

Таким образом, у 88,3% больных на фоне виростатической терапии снизились или исчезли антивирусные антитела (IgG, IgM), что свидетельствует о переходе инфекции в латентное состояние.

У больных, получающих виростатики, снижение уровня сывороточного ИФН наблюдалось уже после 1-го курса лечения, позитивная тенденция сохранялась после 2-го курса терапии как Панавиром®, так и Ацикловиром. У пациентов 3-й группы, получавших МТ, позитивной тенденции не отмечено. Повышение индукции α - и γ -ИФН также наблюдалось только у пациентов 1-й и 2-й групп. Положительная динамика ИФН-статуса коррелировала со снижением титров противовирусных антител.

Таким образом, изучение ИФН-статуса подтвердило регресс вирусной инфекции на фоне лечения виростатиками у больных РА.

Переносимость виростатиков была хорошей, серьезных нежелательных реакций не отмечено. У 5 (17%) пациентов после 2—3 первых инъекций Панавира® развился *herpes labialis*, но к моменту завершения 1-го курса терапии его проявления исчезли, что подтверждено выявлением специфических антител к ВПГ 1.

Во время 2-го курса терапии Панавиром® у 3 пациентов развилось обострение ГИ, в том числе у 1 — *herpes zoster*.

Рецидив вирусной инфекции констатирован у 14 (46,6%) пациентов 3-й группы на основании клинической картины (мигрирующая эритематозная сыпь, пузырьковая сыпь, лимфаденопатия, миалгии, миокардит, головная боль, ринит, субфебрильная температура и т.д.), увеличения уровня антивирусных антител (к ВЭБ — у 3, к ЦМВ — у 4, к ВПГ 1, 2 — у 3, а также в ответ на ОРВИ — у 4) и отрицательной динамики ИФН-статуса, что потребовало временной отмены или снижения дозы МТ у 11 больных.

На фоне приема Ацикловира побочных реакций не было. К концу исследования под наблюдением оставался 71 пациент; у 29 больных этой группы достигнута медикаментозная клиническая ремиссия: у 9 в 1-й группе, у 15 во 2-й и у 5 в 3-й. 19 пациентов выбыли из-под динамического наблюдения по разным причинам.

В течение 6 мес после завершения виростатической терапии рецидивы вирусной инфекции возникли у 31 (43,6 %) больного, причем чаще они регистрировались у получавших только МТ (15), реже — у больных после 2 курсов Панавира® (10) и значительно реже после курса терапии Ацикловиром (6).

Эффект терапии РА с сопутствующей ГИ характеризовался как хороший у 70% пациентов 1-й группы, 86,6% 2-й и только 20% 3-й. Умеренный эффект отметили 26,6% обследованных в 1-й группе, 13,3% во 2-й и 50% в 3-й. Эффект отсутствовал у 31 больного в 1-й группе и у 9 в 3-й.

Обсуждение. Первичное инфицирование вирусом является пусковым механизмом для формирования противогерпетического иммунитета. Его развитие связано как с продукцией В-лимфоцитами антител (IgM, IgG), так и с взаимодействием Т-лимфоцитов с пораженными клетками [21]. Важную роль при этом играет и состояние ИФН-статуса. ИФН подавляет внутриклеточную репликацию вирусов, при этом α -ИФН усиленно продуцируется при первичном инфицировании, тогда как γ -ИФН — при повторных рецидивах [9, 12, 22].

Клинические проявления *Herpesviridae* зависят от иммунного статуса организма. Но в 43 % случаев пожизненная персистенция вируса в организме человека способствует изменению клеточного и гуморального иммунитета, приводя к его функциональной недостаточности и формированию иммунодефицита [15, 23].

Патогенез РА тесно связан с дисфункцией Т- и В-клеток, естественных киллерных кле-

Информация для специалистов

ПАНАВИР®
Российский противовирусный и иммуномодулирующий препарат растительного происхождения



Форма выпуска:

0,04 мг/мл раствор для внутривенного введения
Рег. удостоверение № Р N000299/02 от 14.08.2008
Отпускается по рецепту

суппозитории ректальные 200 мкг
Рег. удостоверение № ЛС-001696 от 29.07.2008
Отпускается по рецепту

гель для наружного и местного применения 0,002%
Рег. удостоверение № ЛС-001697 от 13.10.2008
Отпускается без рецепта

- Доказанная высокая эффективность в отношении вирусов: Herpes simplex (I, II), Herpes Zoster, Epstein-Barr, Cytomegalovirus, Human papillomavirus, клещевого энцефалита.
- Обладает прямым противовирусным действием и индуцирует выработку α -интерферонов, нормализует иммунный статус.
- Разрешен к применению детям с 12 лет.
- Выпускается в формах, обеспечивающих удобство применения и индивидуальный подход к лечению.

**КОМБИНАЦИЯ СИСТЕМНОГО
И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДАЕТ
НАИЛУЧШИЙ РЕЗУЛЬТАТ**

Телефон горячей линии: 8-800-555-222-9

www.panavir.ru

www.panavir.com

ток, фагоцитоза, что может способствовать активации инфекции, которая стоит на 2-м месте по частоте смертельных исходов при РА [10, 15, 21].

При наличии у больного РА латентно протекающей вирусной инфекции под влиянием иммуносупрессии ГК и БПВП возможны активация болезни и затруднение выбора тактики лечения [1—7, 9, 15, 18, 24].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение противовирусных препаратов — Панавира® или Ацикловира — в комплексную терапию РА с рецидивирующей ГИ способствует потенцированию противовоспалительного действия БПВП и значительному снижению активности РА. Имеются сообщения о положительном влиянии виростатиков на воспалительный процесс [25—27], что полностью согласуется с нашими данными [24, 28].

Существует довольно большая группа больных (40—50%) с ацикловир-резистентными штаммами вирусов. Отметим, что действие Ацикловира ограничено ЦМВ и ВЭБ [9, 12, 16, 17]. У пациентов этой группы, безусловно, препарат выбора является Панавир® [17].

Таким образом, нарушения в иммунной и ИФН-системах, обусловленные ГИ, сохраняются как в фазе рецидива,

так и в фазе ремиссии, что необходимо учитывать при лечении ревматических заболеваний, сопровождающихся ГИ [6, 15, 24, 25, 27].

Заключение. Монотерапия МТ в течение 6 мес способствовала исчезновению клинической симптоматики у 20% больных, а комбинация его с виростатиками увеличила число таких пациентов до 78,3%.

Применение противовирусных препаратов Панавира® и Ацикловира показало их схожую клиническую эффективность у больных РА с коморбидной ГИ.

На фоне терапии виростатиками выявлено снижение титров антивирусных антител (IgG, IgM) у 88,3% больных, тогда как на фоне лечения МТ у 20% больных зафиксировано увеличение титров и/или впервые выявлены титры антител IgM и IgG к ЦМВ и ВПГ 1, 2.

Снижение титров антивирусных антител к *Herpesviridae* и улучшение ИФН-статуса совпадали с улучшением не только суставного синдрома, но и лабораторной активности.

Полученные результаты позволяют обсуждать возможность назначения курсовой противовирусной терапии больным РА с латентной вирусной инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

- Kelaiddi C., Tulliez M., Lecoq-Lafon C. et al. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy. *Leukemia* 2002;16(10):2173—4.
- Torre-Cisneros J., Del Castillo M., Castón J.J. et al. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44(9):1132—5.
- Curtis J.R., Patkar N., Xie A. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1125—33.
- Balandraud N., Guis S., Meynard J.B. et al. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase epstein-barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):762—7.
- Belin V., Tebib J., Vignon E. Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70(4):303—6.
- Kojima M., Motoori N., Itoh H. et al. Distribution of Epstein—Barr virus in systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis) with associated lymphadenopathy: a study of 49 cases. *Int J Surg Pathol* 2005;13(3):273—8.
- Chim C.S., Pang Y.Y., Ooi G.C. et al. EBV-associated synovial lymphoma in a chronically inflamed joint in rheumatoid arthritis receiving prolonged methotrexate treatment. *Haematologica* 2006;91 (8 Suppl):ECR31.
- Balandraud N., Roudier J., Roudier C. What are the links between Epstein—Barr virus, lymphoma and tumor necrosis factor antagonism in rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(5 Suppl 1):31—3.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб., 2006; с. 12—150.
- Alvarez-Lafuente R., Fernandez-Gutierrez B., de Miguel S. et al. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1357—9.
- Zaher S.S., Sandinha T., Roberts F. et al. Herpes simplex keratitis misdiagnosed as rheumatoid arthritis-related peripheral ulcerative keratitis. *Cornea* 2005;24(8):1015—7.
- Баринский И.Ф., Бикбулатова Р.М. Герпесвирусные инфекции (диагностика и лечение). М., 1990; с. 77—81.
- Сомов Е.Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. СПб., 1996.
- Шабалин А.Р., Конопля Е.А., Конопля А.И. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса и клинику урогенитального герпеса. *Вестн дерматол венерол* 2004;2:48—50.
- Posnett D.N., Yarilin D. Amplification of autoimmune disease by infection. *Art Res Ther* 2005;7:74—84.
- Чувиров Г.Н., Маркова Т.П. Актуальные вопросы противовирусной терапии. *РМЖ* 2002;10(3):115—8.
- Сергиенко В.И. Противовирусные свойства препарата «Панавир». М., 2005;5—111.
- Grootsholten C., Ligtenberg G., Hagen E.C. et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70(4):732—42.
- Wölfe F., Michaud K., Chakravarty E.F. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology* 2006;45(11):1370—5.
- Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. Европейское руководство по клинической оценке противоифекционных лекарственных средств. М., 1996;119—26.
- Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U. et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microb Rev* 2006;19(1):80—94.
- Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuer J. et al. Management of Herpes Zoster. *Clinical Infect Dis* 2007;44:1—26.
- Mancuso R., Delbue S., Borghi E. Increased prevalence of varicella zoster virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. *J Med Virol* 2007;79(2):192—9.
- Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Противовирусная терапия при ревматических заболеваниях. *Фарматека* 2007;6:90—4.
- Петров А.В., Дударь Л.В., Малый К.Д. Персистенция различных инфекционных агентов в мононуклеарных лейкоцитах крови в дебюте ревматоидного артрита. *Тер арх* 2004;5:78—81.
- Agarwal V., Singh R., Chauhan S. Remission of rheumatoid arthritis after acute disseminated varicella-zoster infection. *Clin Rheumatol* 2006;21:1—2.
- Izumikawa K., Morinaga Y., Kondo A. et al. Adult Still's disease associated with cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 2007;13(2):114—7.
- Балабанова Р.М., Сальникова Т.С., Софрокая В.Н. Первый опыт применения противовирусного препарата цимевена в комплексной терапии ревматоидного артрита. *Ревматология* 2001;5:87—91.